

CÁC LỰA CHỌN ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC CHO CORONAVIRUS 2019 MỚI (2019-NCOV)

Hongzhou Lu

1. Trung tâm nghiên cứu khoa học, Trung tâm y tế công cộng lâm sàng Thượng Hải, Đại học Fudan, Thượng Hải, Trung Quốc;
2. Khoa truyền nhiễm, Trung tâm y tế công cộng lâm sàng Thượng Hải, Đại học Fudan, Thượng Hải, Trung Quốc;
3. Khoa truyền nhiễm, Bệnh viện Huashan trực thuộc Đại học Fudan, Thượng Hải, Trung Quốc.

TỔNG QUAN

Tính đến ngày 22 tháng 1 năm 2020, có tổng số 571 trường hợp nhiễm coronavirus mới 2019 (2019-nCoV) đã được báo cáo tại 25 tỉnh (huyện và thành phố) ở Trung Quốc. Hiện tại, chưa có vắc-xin hoặc thuốc kháng vi-rút đối với coronavirus ở người và động vật, do đó, việc xác định các lựa chọn điều trị thuốc càng sớm càng tốt là rất quan trọng để đáp ứng với đợt bùng phát 2019-nCoV. Ba phương pháp chung, bao gồm các loại thuốc chống vi-rút phổ rộng hiện nay cùng việc sử dụng các xét nghiệm tiêu chuẩn, sàng lọc thư viện hóa học chứa nhiều hợp chất hoặc cơ sở dữ liệu hiện có và tái phát triển các loại thuốc đặc hiệu mới dựa trên hiểu biết về bộ gen và sinh lý của từng loại coronavirus, được áp dụng để tìm ra phương pháp điều trị kháng vi-rút tiềm tàng của mầm bệnh coronavirus ở người. Lopinavir/ Ritonavir, chất tương tự Nucleoside, chất ức chế Neuraminidase, Remdesivir, peptide (EK1), abidol, chất ức chế tổng hợp RNA (như TDF, 3TC), thuốc chống viêm (như hormone và các phân tử khác), thuốc y học cổ truyền Trung Quốc, như viên nang ShuFengJieDu và viên nang Lianhuaqingwen, có thể là lựa chọn điều trị bằng thuốc cho 2019-nCoV. Tuy nhiên, hiệu quả và độ an toàn của các loại thuốc này đối với 2019-nCoV vẫn cần được xác nhận thêm bằng các thử nghiệm lâm sàng.

TỪ KHÓA

2019-nCoV, Coronaviruses, pneumonia

Tính đến ngày 22 tháng 1 năm 2020, tổng số 571 trường hợp nhiễm coronavirus mới 2019 (2019-nCoV) đã được báo cáo tại 25 tỉnh (huyện và thành phố) ở Trung Quốc (1). Trong số đó, có 95 trường hợp nghiêm trọng và 17 trường hợp tử vong (tất cả đều ở tỉnh Hồ Bắc). Trung tâm Hợp tác của WHO về Mô hình hóa bệnh truyền nhiễm ước tính có tổng cộng 4.000 trường hợp nhiễm 2019-nCoV tại Thành phố Vũ Hán (phạm vi không chắc chắn: 1.000-9.700) đã xuất hiện các triệu chứng vào ngày 18 tháng 1 năm 2020 (ngày thu thập báo cáo cuối cùng của bất kỳ trường hợp nào) (2). Xác định các lựa chọn điều trị bằng thuốc càng sớm càng tốt là rất quan trọng để đáp ứng với đợt bùng phát 2019-nCoV (3)

Hiện tại, không có vắc-xin hoặc thuốc kháng vi-rút cho coronavirus ở người và động vật (COV). Bởi vì vai trò chủ chốt của cấu trúc bề mặt của glycoprotein trong tương tác thụ thể tế bào vi-rút nên nó là đặc biệt quan trọng đối với sự phát triển của thuốc chống siêu vi. Việc điều trị cúm nặng như vậy vẫn còn nhiều thách thức. Chúng ta có một số phương pháp chung có thể được sử dụng để tìm ra phương pháp điều trị chống lại vi-rút tiềm tàng đối với coronavirus gây bệnh ở người.

Phương pháp thứ nhất là kiểm tra trên các loại thuốc chống vi rút phổ rộng hiện có bằng cách sử dụng các xét nghiệm tiêu chuẩn, được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi-rút khác (4). Các phương thức này có thể đo lường tác động của các loại thuốc trên đối với tế bào chất, sự sinh sôi của vi-rút và sự hình thành mảng bám của tế bào sống và/ hoặc pseudocoronaviruses. Ví dụ về các loại thuốc được xác định bằng phương pháp này bao gồm interferon I (IFN-alpha, beta, kappa, lamda, epsilon, v.v.) và interferon II (interferon gamma, v.v.). Những loại thuốc này có lợi thế rõ ràng, được biết đến với tính chất dược động học và dược lực học, tác dụng phụ và phác đồ thuốc. Tuy nhiên, chúng không có tác dụng chống coronavirus đặc hiệu và có thể liên quan đến các phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Phương pháp thứ hai liên quan đến việc sàng lọc thư viện hóa học chứa nhiều hợp chất hoặc cơ sở dữ liệu hiện có, bao gồm thông tin về các đặc điểm phiên mã trong các dòng tế bào khác nhau (5). Phương pháp này có thể sàng lọc nhanh chóng và triển khai với số lượng lớn nhiều hợp chất một cách dễ dàng, và sau đó đánh giá thêm về chúng bằng các xét nghiệm kháng vi-rút. Nhiều loại thuốc đã được xác định trong các chương trình tái sử dụng thuốc này, bao gồm nhiều loại thuốc có tác dụng sinh lý và/ hoặc miễn dịch quan trọng, như ảnh hưởng đến điều hòa dẫn truyền thần kinh, thụ thể estrogen, truyền tín hiệu kinase, chuyển hóa lipid hoặc sterol, xử lý hoặc tổng hợp DNA.

Cách tiếp cận thứ ba liên quan đến việc tái phát triển các loại thuốc đặc hiệu mới dựa trên sự hiểu biết về bộ gen và sinh lý của từng loại coronavirus (6). Các ví dụ bao gồm các phân tử siRNA hoặc các chất ức chế nhắm mục tiêu là các enzyme vi-rút đặc hiệu liên quan đến chu kỳ sao chép của vi-rút, mAb nhắm vào thụ thể của vật chủ, chất ức chế protease tế bào chủ, chất ức chế endocytosis vi-rút của tế bào chủ, mAb có nguồn gốc từ con người hoặc nhân bản hóa nhắm mục tiêu S1 RBD và peptide chống vi-rút nhắm mục tiêu S2. Mặc dù hầu hết các loại thuốc này có hoạt tính chống coronavirus in vitro và/ hoặc in vivo, các đặc tính dược động học và dược lực học của chúng, cũng như các đặc điểm tác dụng phụ, vẫn chưa được đánh giá trong các thử nghiệm trên động vật và cơ thể người. Ngoài ra, việc phát triển các loại thuốc này có thể cho phép thuốc trở thành lựa chọn điều trị hữu ích trên lâm sàng, nhưng thường phải mất vài năm để cung cấp liệu trình đáng tin cậy cho bệnh nhân. Nhược điểm chính của phương pháp này là mặc dù nhiều loại thuốc được xác định cho thấy hoạt tính chống coronavirus in vitro, hầu hết chúng không hữu ích về mặt lâm sàng vì chúng có liên quan đến ức chế miễn dịch hoặc có giá trị bằng một nửa EC50 của thuốc chống coronavirus, con số này cao hơn đáng kể so với nồng độ đỉnh trong huyết thanh (Cmax) có thể đạt được ở liều điều trị.

Nói chung, ba phương pháp để tìm ra phương thuốc trên thường được sử dụng cùng nhau trong đợt bùng phát coronavirus mới và có thể được chia thành các nhóm hợp chất ứng cử viên lựa chọn điều trị dựa trên loại virus và vật chủ.

Đối với coronavirus mới hiện tại, theo hướng dẫn (7), IFN-alpha (5 triệu U bid inh) và lopinavir/ ritonavir (400mg/ 100mg bid po) được khuyến cáo là liệu pháp chống vi-rút. IFN-alpha là một loại thuốc chống vi rút phổ rộng, có thể được sử dụng để điều trị HBV. Lopinavir là một loại thuốc ức chế protease được sử dụng để điều trị nhiễm HIV, cùng với ritonavir như là một thuốc tăng cường. Lopinavir và/ hoặc lopinavir litonavir có hoạt tính chống coronavirus in vitro. Trong việc điều trị Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS), các học giả Hồng Kông nhận thấy rằng so với ribavirin đơn thuần, bệnh nhân được điều trị bằng lopinavir/ ritonavir cùng với ribavirin có nguy cơ mắc hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) hoặc tử vong (8) thấp hơn.

Ngoài ra, các chất tương tự Nucleoside có thể có nhiều cơ chế tác động, bao gồm gây đột biến chết người, kết thúc chuỗi đặc hiệu hoặc không đặc hiệu và ức chế sinh tổng hợp nucleotide (9). Fabiravir và ribavirin là đại diện của các chất tương tự nucleoside, kết hợp với fabiravir và oseltamivir trong điều trị cúm nặng tốt hơn so với oseltamivir đơn thuần (10).

Bên cạnh đó, Remdesivir có thể là thuốc tiềm năng nhất để điều trị 2019-nCoV. Các thí nghiệm trên động vật cho thấy so với nhóm đối chứng, Remdesivir có thể làm giảm hiệu quả hiệu ứng virus của chuột bị Hội chứng hô hấp Trung Đông (Mers)-CoV, cải thiện tổn thương mô phổi và hiệu quả của nó tốt hơn so với nhóm điều trị Lopinavir/ Ritonavir kết hợp với interferon- β (11). Thuốc đã hoàn thành thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III để điều trị nhiễm virus Ebola, và được động học cùng độ an toàn cho người đã có dữ liệu tương đối đầy đủ (12). Tuy nhiên, hiệu quả và độ an toàn của Remdesivir ở bệnh nhân nhiễm 2019-nCoV vẫn cần được xác nhận thêm bằng các nghiên cứu lâm sàng.

Các chất ức chế Neuraminidase (NAI) như oseltamivir đường uống, zanamivir dạng hít và peramivir tiêm tĩnh mạch được khuyến cáo là phác đồ điều trị bằng thuốc kháng vi-rút trong cúm (13). Oseltamivir đường uống đã được sử dụng rộng rãi cho 2019-nCoV hoặc các trường hợp nghi ngờ tại các bệnh viện Trung Quốc. Nền tảng chính cho bệnh nhân là tiêm thuốc kháng vi-rút càng sớm càng tốt sau khi phát bệnh. Thực tế đã chỉ ra rằng các chất ức chế neuraminidase có hiệu quả như một phác đồ điều trị theo kinh nghiệm trong nhiễm MERS-CoV (14), tuy nhiên, không có bằng chứng chính xác nào cho thấy oseltamivir có hiệu quả trong điều trị 2019-nCoV.

Hiện nay, một số loại thuốc khác đã được tìm thấy là có hiệu quả in vitro, chẳng hạn như fusion peptide (EK1) (15), abidol (16), thuốc ức chế tổng hợp RNA (như TDF, 3TC), thuốc chống viêm (như như hoóc-môn và các phân tử khác),... Ngoài ra, các thuốc y học Trung Quốc, chẳng hạn như Viên nang ShuFengJieDu và Viên nang Lianhuaqingwen, cũng đóng một vai trò trong phòng ngừa và điều trị các bệnh truyền nhiễm đường hô hấp mới như cúm A (H1N1) (17,18). Tuy nhiên, hiệu quả và độ an toàn của các loại thuốc này đối với 2019-nCoV cần được xác nhận thêm bằng các thử nghiệm lâm sàng.

Nói chung, chưa có thuốc kháng vi-rút hoặc vắc-xin đặc hiệu nào đối với 2019-nCoV. Tất cả các lựa chọn thuốc đều đến từ kinh nghiệm điều trị SARS, MERS hoặc một số vi-rút cúm mới khác trước đây. Hỗ trợ triệu chứng tích cực vẫn là chìa khóa để điều trị. Những loại thuốc trên sẽ hữu ích và hiệu quả của chúng cần phải được nhận định thêm.

-----Nghiên cứu này được tài trợ bởi Dự án lớn về Khoa học và Công nghệ Quốc gia 5 năm lần thứ 13 của Bộ Khoa học và Công nghệ Cộng hòa Nhân dân Trung Hoa-----